

Travail du Service de M. le Docteur Paiseau

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

320

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise LAQUERRIÈRE-CLIGNY

Née le 30 août 1904, à Boulogne-sur-Mer (Pas-de-Calais)

LES

ÉPISODES MÉNINGÉS CURABLES

ET LA

TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du Service de M. le Docteur Paiseau

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise LAQUERRIÈRE-CLIGNY

Née le 30 août 1904, à Boulogne-sur-Mer (Pas-de-Calais)

LES

ÉPISODES MÉNINGÉS CURABLES

ET LA

TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoulLEI.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale .
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY	Éducation physique.
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.



Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR PAISSEAU

*Qui nous a guidée dans ce travail, et a
bien voulu nous aider de ses conseils.*

*Qu'il veuille bien accepter le témoignage
de notre respectueuse reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1925. M. LE PROFESSEUR SERGENT
— M. LE PROFESSEUR HARTMANN

Externat :

1926. M. LE DOCTEUR MOUCHET
1927. M. LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ
1928. M. LE DOCTEUR M.-P. WEIL
— M. LE DOCTEUR FUNCK-BRENTANO

Internat provisoire :

1929. M. LE DOCTEUR MARQUEZY
— M. LE DOCTEUR CHIRIÉ

Internat :

1930. M. LE DOCTEUR PICOT
1931. M. LE DOCTEUR COMTE
1932. M. LE DOCTEUR CROUZON
— M. LE PROFESSEUR MOREAU
1933. M. LE DOCTEUR PAISSEAU
— M. LE DOCTEUR HALBRON

A MES CONFÉRENCIERS

MM. LES DOCTEURS TURPIN, WELTI, PELLISSIER,
MERLE D'AUBIGNÉ, LEIBOVICI

LES ÉPISODES MÉNINGÉS CURABLES

ET LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Introduction.

On connaît un certain nombre de cas authentiques de méningites tuberculeuses terminées par guérison mais d'une rareté absolument exceptionnelle puisque, dans un travail récent, Jousset et Mme Jousset en relèvent dans la littérature 72 cas seulement avec la garantie d'authenticité indispensable que peut seule apporter la présence, dans le liquide céphalo-rachidien soit à l'examen direct soit démontrée par les résultats de l'inoculation au cobaye, du bacille tuberculeux.

Cependant, il est beaucoup moins exceptionnel d'observer des accidents méningitiques curables chez des tuberculeux authentiques auxquels manque seulement la confirmation d'un examen bactériologique positif, la recherche directe des bacilles acido-résistants dans le liquide céphalo-rachidien après un examen souvent assez sommaire étant restée négative et l'inoculation au cobaye n'ayant le plus souvent pas été faite comme il est de règle en clinique courante dans des cas qui, à leur début ne semblent présenter aucun intérêt particulier.

Il nous a paru que les techniques nouvelles de dia-

gnostic de la tuberculose pouvaient apporter à cette question une contribution intéressante. Ces méthodes sont au nombre de deux, l'ensemencement sur milieu œuf-asparagine de Lowenstein et la recherche de la tuberculose atypique type Calmette-Valtis chez le cobaye inoculé.

La facilité de la technique de l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien sur le milieu de Lowenstein peut permettre l'emploi systématique de cette recherche au cours des syndromes méningés tuberculeux ou suspects, il est admis par de nombreux auteurs que la sensibilité de ce milieu est presque équivalente à celle de l'inoculation au cobaye, surtout si l'on tient compte du nombre relativement important des expériences interrompues par les épizooties chez les animaux inoculés.

Il est actuellement établi que la présence des bacilles tuberculeux dans un produit inoculé ne peut être exclue sur la seule recherche de la tuberculose généralisée classique type Villemain. La notion de la tuberculose du cobaye type Calmette-Valtis que provoque chez cet animal le filtrat de bacilles tuberculeux ne permet pas seulement de dépister la présence de l'ultra-virus tuberculeux par la recherche prolongée des bacilles acido-résistants dans le système lymphatique et les inoculations en série, mais elle conduit aussi, par les recherches prolongées qu'elle exige et par l'obligation de conserver les animaux témoins pendant des délais prolongés de plusieurs mois, à reconnaître des tuberculoses dites paucibacillaires provo-

quées par l'inoculation de produits ne contenant que quelques unités bacillaires qui provoquent chez le cobaye une tuberculose généralisée typique qui se distingue seulement par l'extrême lenteur de son évolution et serait restée méconnue si l'observation des animaux n'avait été poursuivie que pendant la courte période évolutive attribuée à la tuberculose d'inoculation classique. Ce sont les résultats de cette étude que nous rapportons dans ce travail. Nous avons classé nos faits positifs sous la dénomination d'épisodes méningés tuberculeux curables bien que leur évolution seule les distingue des méningites tuberculeuses classiques.

Historique.

La méningite tuberculeuse, lorsqu'elle fut individualisée cliniquement fut considérée comme une affection du pronostic le plus sombre, dont l'évolution normale était vers une terminaison fatale.

Cependant il faut noter que dès que fut isolée la méningite tuberculeuse des multiples états convulsifs de l'enfance, on commença à signaler des cas de guérison. La première description classique de la méningite tuberculeuse en effet remonte à Rillet et Barthez, qui en 1842 donnent une description magistrale de cette affection qu'avait déjà étudiée, au point de vue anatomique, Guersant en 1826.

Or les premiers cas curables signalés le sont par Rillet en 1853, qui en relève un certain nombre de cas probables et en signale plusieurs personnels. De cette date jusqu'à nos jours, de temps à autre, des cas de méningites tuberculeuses guéries furent signalées. Cependant pour pouvoir affirmer qu'il s'agissait bien de méningites tuberculeuses, il fallait arriver à l'ère bactériologique.

En 1890, Quincke, médecin à Kiel étudiait le premier le liquide céphalo rachidien retiré par ponction lombaire ainsi que le bacille tuberculeux que l'on trouvait

lorsque le malade présentait une méningite, bacille identique à celui qui avait été auparavant découvert dans les granulations siégeant sur les méninges de malades ayant présenté la même affection.

Peu après, en 1900, Widal et Sicard faisaient une étude complète de la cytologie du liquide céphalo-rachidien dans les divers états méningés et Widal décrivait le cyto-diagnostic de la méningite tuberculeuse.

C'est dire que la méningite tuberculeuse curable a connu deux étapes : une première, uniquement fondée sur la clinique de 1842 à 1890 ; une deuxième, s'appuyant sur des données bactériologiques de 1890 à maintenant.

Durant la première de ces deux périodes, les observations de cas de guérison décrites furent relativement nombreuses, mais elles furent accueillies avec un certain septicisme justifié puisqu'elles n'apportaient pas leur preuve.

Il s'agissait tantôt d'observations d'épisodes méningés chez des tuberculeux, comme celles décrites par Rillet, Guersant, Trouseau, Cuffer, Vallin, qui ne se fondent que sur l'examen clinique.

D'autres observations, au contraire, dès cette époque, ont plus de valeur : ce sont celles où la preuve est anatomo-pathologique, le malade ayant succombé après une rémission plus ou moins longue et l'autopsie ayant montré des lésions méningées, en général des granulations diffuses, cicatrisées. Telles sont les observations de Rillet en 1853, de Barth en 1879, de Janssen en 1896, de Cadet de Gassicourt en 1899.

A ces cas on peut joindre ceux observés plus récemment où la ponction lombaire ne montrant pas de bacilles à l'examen direct, le diagnostic fut fait par la constatation de lésions à l'autopsie. Telles sont les observations de Politzer en 1902, celle de Rocaz en 1901, une des observations L'Hôte signalée dans sa thèse en 1904, les observations de Dufour signalées à la Société Médicale en 1905.

Dans la deuxième période, depuis la découverte du bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien, un certain nombre de cas de méningites tuberculeuses guéries ont été décrites. Leur nombre exact reste difficile à préciser car toutes ne s'appuient pas sur une constatation de bacilloscopie positive.

C'est ainsi que dans les cas qui demeurent douteux il faut citer :

Les observations où le diagnostic s'appuie sur la constatation des tubercules choroïdiens (observations de Dujardin-Beaumetz en 1878, de Barth en 1894, de Thymella en 1902, de Moutard-Martin 1905).

Les observations s'appuyant sur le caractère positif de l'intra-dermo-réaction, ou de l'ophtalmo-réaction, ou du séro-diagnostic telles que celles décrites par Carles, Buchanary, Mollard, Rocaz, Sepet, Pagès, Ardin-Delteil et différentes observations de la thèse de Gougelet en 1913.

Enfin les observations où le diagnostic certain, fondé sur l'examen du liquide céphalo-rachidien semble relativement peu nombreuses, puisque dans sa thèse,

Mme Jousset, en 1933, en relève 72 cas où l'argument diagnostique est le suivant :

Dans une cinquantaine de cas le diagnostic fut fait sur constatation de bacilles à l'examen direct du liquide ; treize fois la présence fut confirmée par une inoculation au cobaye qui se montra positive.

Dans les autres cas, au nombre de 22, l'examen direct du liquide fut négatif et l'inoculation au cobaye montra qu'il s'agissait de tuberculose expérimentale typique.

Nous ne citerons pas ici les différents cas publiés, nous réservant de signaler plus loin ceux qui nous ont semblé se rapporter le plus, par leur ressemblance, aux cas que nous avons eu l'occasion d'observer.

De toute façon les cas certains signalés de méningite tuberculeuse curables toutes ces dernières années demeurent très peu nombreux.

La bactériologie dans les états méningés.

La clinique, dans la méningite tuberculeuse, demeure à elle seule insuffisante pour faire le diagnostic. Nous ne rappellerons pas ici quels sont les signes qui peuvent permettre d'affirmer qu'il s'agit d'un épisode méningé, ni quels sont les arguments qui militent en faveur de la nature tuberculeuse; mais il est un fait certain, c'est que seul l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien permet de poser un diagnostic de certitude.

En effet, ce n'est ni dans l'examen chimique, ni dans l'examen cytologique que l'on peut trouver des arguments sûrs. Leurs variations pathologiques ne font que signer la réaction méningée et les chiffres obtenus sont suffisamment variables pour qu'il soit impossible d'en tirer des renseignements étiologiques.

C'est donc l'étude bactériologique qui reste le seul élément de certitude dans la recherche de la tuberculose au cours des épisodes méningés.

Or les recherches récentes sur les bacilles tuberculeux et l'apparition de techniques nouvelles nous ont conduit à nous demander s'il n'était pas possible de préciser la fréquence des méningites tuberculeuses curables, et s'il était possible de voir, parmi le grand

nombre des épisodes méningés aigus lymphocytaires de cause inconnue, la part que prenait la tuberculose.

En effet, comme le montrait Barbier en 1912, à propos d'une méningite tuberculeuse guérie, la recherche attentive des antécédents des enfants faisant une méningite tuberculeuse permet de mettre, avec une fréquence assez grande, en évidence, un ou plusieurs épisodes méningés. Faut-il voir là une première manifestation de tuberculose méningée ayant évolué vers la guérison, ou s'agit-il d'une simple coïncidence, ou enfin le premier épisode méningé de nature indéterminée joue-t-il un rôle analogue à celui des traumatismes signalés assez fréquemment dans les antécédents des méningites tuberculeuses? C'est ce qu'une étude attentive du liquide céphalo-rachidien permettra de fixer parfois.

Parmi les nombreux problèmes que pose encore à l'heure actuelle la méningite tuberculeuse il nous a semblé qu'il y avait deux questions que les techniques de laboratoire permettraient peut-être d'élucider, au moins en partie :

1° Parmi les épisodes méningés curables où l'on trouve à l'examen direct du bacille acido-résistant, n'est-il pas un certain nombre de cas où il s'agit d'un bacille à virulence atténuée, fait qui a été à plusieurs reprises discuté depuis la publication de Rist et Boudet en 1908, le degré de virulence pouvant être précisé par les résultats de l'inoculation au cobaye et par l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien ?

2° Parmi les réactions lymphocytaires aiguës, curables ou non, dont l'étiologie demeure imprécise, quelle est la fréquence de la tuberculose et par quoi peut-on l'affirmer ?

A ces questions il est trop tôt encore pour répondre et ce n'est que l'étude du liquide céphalo-rachidien, dans un grand nombre d'épisodes méningés qui pourra y apporter une réponse, étude qui comprendra, outre l'examen direct du liquide, l'inoculation au cobaye et l'ensemencement, qu'il y ait ou non des bacilles acido-résistants.

L'examen du liquide céphalo-rachidien.

Dans les méningites tuberculeuses à évolution mortelle comme dans les épisodes méningés curables l'examen chimique et cytologique du liquide céphalo-rachidien donne les mêmes résultats. Nous ne ferons que rappeler rapidement les caractères du liquide.

Aspect.

C'est un liquide clair, eau de roche, avec parfois un voile de fibrine qui se forme très rapidement ; les liquides troubles par grande quantité de polynucléaires, ou sanglants par hémorragie méningée due à la tuberculose demeurent des raretés.

Cytologie.

On sait que la lymphocytose est la manifestation la plus constante et la plus nette des épisodes méningés. On a tenté parfois de tirer des données étiologiques de la quantité de lymphocytes trouvés à la cellule de Nageotte, et pour Netter et Gendron toute lymphocytose au-dessus de 100 éléments par millimètre cube est en faveur de la tuberculose.

Cependant il est des cas relativement fréquents où une lymphocytose extrêmement discrète, de quelques éléments par millimètre cube, a traduit une méningite parfaitement identifiée, à évolution fatale, comme en témoignent des cas rapportés par Loygue et par Ribierre.

La polynucléose prédominante reste rare, cependant là aussi différentes observations ont été publiées par Lewcowicz, Babonneix, Armand Delille.

Examen chimique.

Albuminose : Le taux d'albumine est très variable et il varie entre des chiffres à peine plus élevés que le taux normal, jusqu'à 2 gr. et plus, mais là encore ce fait traduit des manifestations méningées très nombreuses en dehors de la méningite tuberculeuse.

Examens complémentaires.

On a cherché ces dernières années parmi les réactions de précipitation et de floculation s'il existait des réactions spécifiques de la tuberculose: peu d'entre elles ont fait leur preuve, et certaines bien que récentes sont tombées dans l'oubli. Le précipito-diagnostic de Vincent obtenu en additionnant de la tuberculine brute au liquide fraîchement prélevé ne semble pas spécifique et se produit dans différents états méningés. La perméabilité à l'iodure de potassium qui est plus grande dans les méningites tuberculeuses a été

essayée à différentes reprises, surtout en Allemagne, mais les réponses données sont assez variables et par conséquent difficilement appréciées.

La diminution des chlorures qui seraient de 5 à 6 gr. au lieu de 7 gr., comme la diminution du sucre à 0 gr. 15 aurait pour Nobécourt et Roger Voisin une certaine constance, mais là encore ce n'est pas spécifique des méningites tuberculeuses.

Récemment Ammerschlager a étudié le pouvoir lytique du glycytryptophane sur le liquide céphalo-rachidien, mais si ce pouvoir lytique est constant pour les méningites de la base, il se retrouve pour tous les états méningés où le nombre des cellules atteint 500 par millimètre cube ; il n'a donc pas de valeur certaine.

Plus intéressante est la réaction de Vernes à la résorcine dans le liquide céphalo-rachidien. Caumisson, de Bordeaux, a récemment insisté sur la technique employée par lui et sur les résultats obtenus. A 0 cmc. 4 de liquide céphalo-rachidien on ajoute 0 cmc. 8 de solution de résorcine à 66 %, c'est-à dire à saturation.

La floculation est immédiate. Deux lectures sont faites, une immédiate, l'autre une heure après ; le degré photométrique est obtenu par la différence entre les deux lectures.

Dans la méningite tuberculeuse, il a toujours trouvé des chiffres dépassant 100, atteignant parfois 200 ou 300 ; de plus les chiffres augmentent au cours de l'affection et deviennent plus élevés juste avant la mort.

Par contre dans les états méningés autres que tuberculeux les chiffres trouvés ont été très bas : à 15 dans une méningite pneumococcique, à 14 et à 18 dans deux cérébro-spinales, à 11 et à 14 dans des méningites ourliennes ; à 10 et à 6 dans des méningites syphilitiques.

Querangel des Essarts reprenant les mêmes recherches est arrivé aux mêmes conclusions et a publié lui aussi des résultats probants. Il insiste, comme Caumisson, sur le fait qu'il y a une discordance complète entre les indices trouvés dans le sang qui sont normaux et ceux du liquide céphalo-rachidien toujours élevés.

Nous n'avons pas eu l'occasion de rechercher dans des méningites tuberculeuses le taux de l'indice photométrique avec le liquide céphalo-rachidien, mais nous avons été, à différentes reprises, confirmé dans cette notion que les chiffres obtenus avec le sang étaient bas.

Bactériologie.

Il n'existe donc pas de preuves certaines en dehors de la bactériologie de la nature tuberculeuse de la méningite et le cas est fréquent, où n'ayant pas trouvé de bacilles à l'examen du liquide, on obtient comme seule réponse du laboratoire : lymphocytose et albuminose.

On a discuté à différentes reprises de la fréquence des cas où l'on trouvait du bacille acido-résistant et les statistiques données ont varié de 40 à 80 %.

Il est bien évident qu'avec une technique attentive de centrifugation et surtout un examen minutieux et prolongé des lames on trouve dans un grand nombre de cas des bacilles acido-résistants, mais il est un certain nombre de cas, indépendamment des épisodes méningés que nous verrons plus loin, où l'examen le plus attentif est infructueux.

La technique couramment employée et que rappelait A. Jousset à la Société de Pédiatrie est la suivante : les tubes doivent être nettoyés attentivement et flambés, la centrifugation du liquide est faite immédiatement et consiste en une double centrifugation ; la première, rapide, de 2 minutes, la deuxième exécutée avec le liquide précédent, clarifié durant 1/4 d'heure. On fait un étalage discret du culot de la deuxième centrifugation ; la coloration au Ziehl se fait suivant la technique habituelle, mais on n'insiste jamais trop sur la recherche prolongée et attentive, au besoin pendant plusieurs heures du bacille tuberculeux.

Les inoculations au cobaye.

La connaissance du virus tuberculeux filtrable due aux travaux de Fontès, Vaudremer et Hauduroy, Calmette, Valtis et leurs collaborateurs, Arloing et Dufourt et ses applications à la pathologie humaine par Paisseau et Valtis ont nécessité une révision de la technique de la recherche du bacille de Koch par l'inoculation au cobaye.

En effet, dorénavant on n'a plus le droit de conclure de l'absence de lésions classiques chez l'animal à l'absence de bacilles tuberculeux dans le produit inoculé. La recherche de la forme atypique de l'infection tuberculeuse du cobaye décrite par le Professeur Calmette et J. Valtis doit, comme l'ont dit Paisseau, Valtis et Saenz dans un article paru dans la *Presse Médicale* du 9 février 1929 compléter la technique classique de l'inoculation au cobaye pour légitimer les conclusions à en tirer.

Cette tuberculose atypique du cobaye provoquée par l'inoculation de filtrats de produits pathologiques ou de cultures tuberculeuses est essentiellement caractérisée par ce fait qu'elle provoque chez cet animal une infection spontanément curable uniquement localisée au système lymphatique, sans chancre d'inoculation et

se traduisant uniquement par des tuméfactions des ganglions lymphatiques avec présence de bacilles acido-résistants typiques, souvent groupés en amas et ne se généralisant jamais aux viscères. Des réinoculations successives provoquent toujours la même infection localisée et ne se transforment pas en tuberculose typique sauf dans quelques cas exceptionnels au troisième ou quatrième passage seulement. Paisseau, Valtis et leurs collaborateurs ont établi que cette infection atypique pouvait être obtenue par l'inoculation de produits pathologiques ou d'humeurs non filtrés dans des états pathologiques multiples qui semblent ressortir à la tuberculose dite inflammatoire.

En présence d'un produit provenant d'une lésion suspecte de tuberculose ces auteurs conseillent de procéder de la façon suivante :

Il est indispensable de procéder à l'inoculation sous-cutanée du plus grand nombre possible d'animaux.

En général on inocule 3 à 4 cobayes pour chaque produit. On sacrifie un premier animal le trentième jour après l'inoculation. Cette manière de faire est nécessaire parce qu'il peut arriver que des animaux inoculés avec des produits pathologiques non filtrés éliminent, après ce délai, les bacilles qu'ils hébergent dans leur système ganglionnaire.

A l'autopsie, deux éventualités sont possibles lorsque le résultat de l'inoculation est positif. On peut se trouver en présence des lésions qu'on observe au début de toute infection tuberculeuse classique, c'est-à-dire : ganglion satellite au point d'inoculation avec

foyers caséux, hypertrophie de la rate sur laquelle on peut distinguer de petites granulations, le tout contenant des bacilles en abondance ; alors il s'agit d'un produit contenant des bacilles tuberculeux de virulence normale. Ou bien le cobaye sacrifié ne présente aucune lésion viscérale tuberculeuse et on constate seulement une adénopathie généralisée offrant les caractères suivants : les ganglions, qui peuvent atteindre les dimensions d'un pépin de citron, sont indurés, mais jamais caséux, quoiqu'ils contiennent parfois un pus liquide à prédominance de polynucléaires. Dans les frottis de n'importe lequel de ces ganglions, mais plus facilement dans les ganglions trachéo-bronchiques, on trouve, après une recherche longue et patiente, des bacilles tuberculeux acido-résistants typiques en petit nombre. Plus rarement on peut les trouver facilement et en grande abondance.

Si la recherche a été négative pour le premier animal, on sacrifie successivement un second puis un troisième cobaye.

Que les lésions soient ou non bacillifères, elles doivent être, après broyage, réinoculées à des cobayes neufs et doivent provoquer, s'il s'agit de bacilles de virulence modifiée, analogues à ceux issus de l'ultra-virus tuberculeux, le même type d'infection tuberculeuse, avec présence de bacilles de Koch.

Ce n'est qu'après un troisième, un quatrième, et au besoin un cinquième passage effectués dans les mêmes conditions que l'on arrive parfois à remonter la viru-

lence des bacilles contenus dans le système ganglionnaire et à reproduire une tuberculose classique. Mais, déjà, dès le premier passage, si l'on trouve sur les frottis des bacilles acido-résistants typiques, fût-ce en très petit nombre, le résultat de l'inoculation doit être considéré comme positif.

Si l'on veut établir la différenciation entre les lésions dues aux bacilles acido-résistants de pouvoir pathogène normal et celles provoquées par des germes de virulence modifiée issus des élément filtrables du bacille tuberculeux un certain nombre de conditions expérimentales doivent être réalisées. Il est d'abord nécessaire de procéder à la réinoculation en série des lésions ganglionnaires bacillifères provoquées chez le cobaye par l'inoculation du produit examiné.

Lorsqu'il s'agit de lésions dues aux bacilles acido-résistants de pouvoir pathogène normal, l'inoculation de ceux-ci provoque, dès le premier passage, chez le cobaye, la tuberculose de type Villemin.

Par contre, lorsqu'il s'agit de germes de virulence modifiée, issus de l'ultra-virus tuberculeux, la réinoculation de ces lésions ne provoque jamais d'emblée la tuberculose classique. Ce n'est qu'après un certain nombre de passages que l'on peut arriver, parfois, à exalter la virulence de ces bacilles et aboutir alors à la tuberculose classique du cobaye, de type Villemin.

D'autre part, lors de ces divers passages, on doit conserver comme témoins, dans chaque série, deux animaux pendant un délai de 5 à 6 mois au minimum, délai nécessaire pour éliminer toute possibilité

de tuberculose atypique paucibacillaire. A cette époque, les ganglions ont pu régresser et les bacilles être éliminés ; mais l'absence de lésions viscérales témoigne d'une virulence atténuée des germes contenus dans les produits inoculés. Les récentes recherches de Calmette, Valtis, Bruno Lange, Saenz et Costil ont en effet montré que l'inoculation du bacille de Koch au cobaye, même au nombre de une ou deux unités, provoquait une tuberculose à évolution très lente mais qui se terminait toujours dans des délais de 5 à 6 mois et même davantage par une infection du type classique, généralisée et constamment mortelle. Cette précaution de conserver des animaux témoins permet donc d'éliminer à coup sûr, l'hypothèse d'une infection paucibacillaire par des bacilles typiques.

Une amélioration très importante de cette technique a été apportée par la constatation faite par Nègre et Valtis que l'injection d'extrait acétonique de bacille tuberculeux au cobaye inoculé avec des filtrats provoquait une transformation en bacilles virulents des bacilles non pathogènes pour cet animal issu des éléments filtrables du bacille tuberculeux.

Ces auteurs ont vu que les lésions ganglionnaires qui se produisent chez des animaux inoculés avec un filtrat tuberculeux et traités par l'extrait acétonique se généralisaient au bout de plusieurs mois et provoquaient une tuberculose typique à évolution rapide.

On peut dans ces conditions provoquer, chez les animaux inoculés avec les produits contenant l'ultra-virus

tuberculeux et traités pendant 3 ou 4 mois par les injections d'extrait acétonique, au premier ou au deuxième passage, une tuberculose typique qui pourra être rapportée à une infection analogue à celle que provoque l'ultra-virus à condition que des animaux témoins soient conservés pendant des délais suffisants pour éliminer l'hypothèse de tuberculose paucibacillaire.

Il convient encore de s'assurer qu'il ne s'agit pas de bacilles paratuberculeux non pathogènes. Le bacille paratuberculeux ne se généralise pas chez le cobaye; on pourrait cependant en rencontrer quelques unités dans les ganglions des animaux inoculés au premier passage, mais dans ce cas on aurait dû trouver des bacilles à l'examen des produits inoculés et ils ne devraient pas se retrouver chez les animaux du deuxième passage.

Cependant ces causes d'erreur peuvent encore être facilement évitées en procédant à desensemencements de contrôle sur milieu de Lowenstein des produits inoculés et des ganglions bacillifères des cobayes inoculés et d'en attendre le développement à l'étuve et à la température du laboratoire : les bacilles paratuberculeux poussent facilement dans ces conditions et on sait qu'au contraire aucun auteur n'a, jusqu'à présent, réussi à cultiver les bacilles issus des éléments filtrables du virus tuberculeux. Il arrive parfois que l'on puisse observer dans ces conditions sur le milieu de Lowenstein des microcolonies non repiquables dont la signification est discutée mais qui pourraient être interprétées comme du virus tuberculeux filtrable.

C'est dans ces conditions et avec ces garanties que les bacilles acido-résistants obtenus par inoculation de produits humains non filtrés peuvent être considérés avec la plus grande vraisemblance comme des bacilles tuberculeux de virulence modifiée assimilables au virus tuberculeux filtrable.

La culture sur milieu de Lowenstein par les facilités qu'elle apporte à l'étude bactériologique du liquide céphalo-rachidien est sans doute appelée à devenir d'un emploi courant dans le diagnostic de la méningite tuberculeuse.

Cultures sur milieu de Lowenstein.

Depuis plusieurs années, la recherche du bacille tuberculeux dans tous les produits organiques tels que le sang, les crachats, les liquides pleural, péricardique, céphalo-rachidien, a été grandement facilitée par l'emploi du milieu de Petrignani et surtout du milieu à l'œuf-asparagine de Lowenstein.

Pour le liquide céphalo-rachidien, comme pour tous les liquides où le bacille tuberculeux est rare, et par conséquent difficile parfois à mettre en évidence, cette méthode prend un intérêt tout particulier, car sa sensibilité est considérée comme presque équivalente à celle de l'inoculation au cobaye pour beaucoup d'auteurs.

De plus, il convient de signaler que le liquide céphalo-rachidien étant un milieu non septique, la technique de l'ensemencement en est particulièrement simplifiée, le traitement du produit pathogène par l'acide sulfurique n'étant pas nécessaire.

Technique de l'ensemencement.

Cette technique est particulièrement simple. Il suffit de laisser couler quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien sur le milieu qui sera ensuite laissé placé

horizontalement. Il y a tout intérêt à faire cet ensemencement de façon immédiate au lit du malade. Le tube est bouché puis mis à l'étuve.

Huit jours après, un premier examen par raclage est pratiqué, puis répété de 8 en 8 jours.

Nous verrons plus loin l'intérêt qu'il y a à commencer à faire cet examen précocement en l'absence de toute colonie visible, afin de déceler l'existence de micro-colonies. Il importe, et Saenz et Costil ont insisté sur ce point, d'ensemencer au moins 5 ou 6 tubes.

Résultats obtenus par les cultures.

La culture du liquide céphalo-rachidien sur milieu de Lowenstein dans les états méningés où l'on est en droit de suspecter la méningite tuberculeuse, présente des intérêts capitaux :

- 1^o C'est une méthode très sûre et surtout très simple ;
- 2^o C'est un procédé qui donne souvent une réponse plus rapide que l'inoculation au cobaye, au cas où la bacilloscopie est négative.

Les cultures sur milieu de Lowenstein constituent un mode de recherche sûr du bacille tuberculeux, en l'absence de bacilles visibles à l'examen direct du liquide céphalo-rachidien et l'on peut considérer que s'il s'agit d'une méningite tuberculeuse les résultats sont constamment positifs.

Nous avons eu l'occasion de faire assez fréquemment

des cultures de cette sorte et pour 16 liquides céphalo-rachidiens inoculés, on eut chaque fois un résultat positif ; il s'agissait chaque fois de méningite tuberculeuse ; dans 6 cas on avait trouvé à l'examen direct du bacille acido-résistant, dans les 10 autres cas la recherche avait été négative.

C'est une méthode qui donne des résultats rapides, d'une façon relative, mais souvent plus que l'inoculation au cobaye. Saenz et Costil, en juillet 1932, publiaient les résultats obtenus par l'examen de 19 liquides céphalo-rachidiens de malades suspects de méningite tuberculeuse. De ces 19 liquides, 8 contenaient des bacilles, les 11 autres ont tuberculisé le cobaye. Par raclages des tubes faits après des temps variables les auteurs obtenaient des résultats du septième au quatorzième jour, les colonies ne devenant visibles que du quinzième au trente-quatrième jour.

Dans le même temps Grenet et Isaac George obtenaient également des réponses très précoces, dans quelques cas au sixième ou septième jour ; il existait des cultures visibles macroscopiquement du treizième au quarante-deuxième jour.

Nous avons eu peu de cas de cultures ayant poussé très rapidement ; cependant dans 1 d'entre eux, on trouvait par raclage des bacilles au dixième jour ; dans 2 autres au dix-septième, dans 3 cas au vingtième, d'autres fois enfin on ne put déceler de bacilles avant très longtemps : 1 mois 1/2 et même plus de 2 mois.

Enfin l'intérêt des cultures sur le milieu de Lowens-

tein du liquide céphalo-rachidien est dans sa rapidité de développement, comme dans sa morphologie et dans sa virulence.

De même que les inoculations en série ont permis de reconnaître des manifestations atténuées de la tuberculose du cobaye, qu'elle soit attribuable à la rareté des bacilles, ou à leur virulence, de même les ensemencements sur milieu peuvent aider à ouvrir des aperçus sur les épisodes méningés curables en facilitant et simplifiant la recherche du bacille tuberculeux qui peut ainsi être traité dans tous les cas d'états méningés plus ou moins suspects.

Les signes de probabilité de la nature tuberculeuse.

En dehors des renseignements donnés par la ponction lombaire, et dans celle-ci par la présence de bacilles tuberculeux, il n'est pas d'arguments certains nous l'avons vu, de la nature de la réaction méningée.

Or, en dehors de la bacilloscopie positive, à l'examen direct, la recherche de la tuberculose par les procédés de laboratoire, si elle donne des réponses de valeur absolue, n'en est pas moins un procédé long et il faut compter soit par l'inoculation, soit par l'ensemencement, un délai qui dépasse pour ainsi dire toujours une dizaine de jours. C'est donc dire qu'il est impossible de porter rapidement un diagnostic sûr d'épisode méningé tuberculeux.

Ce ne sont que des arguments de probabilité que l'on peut trouver par les examens complémentaires, mais cependant, surtout par les épisodes méningés curables de nature non évidente ils prennent une importance considérable en attendant le diagnostic de laboratoire et nous avons cru bon de les rappeler ici. Ce sont avant tout, comme pour toute recherche de tuberculose :

1° les épreuves tuberculiniques ;

2° la recherche d'une lésion pulmonaire par la radiographie.

LES ÉPREUVES A LA TUBERCULINE.

La cuti-réaction. — Les résultats donnés par la cuti-réaction à la tuberculine ont été longtemps discutés dans la méningite tuberculeuse ; ces résultats sont en effet variables, la cuti-réaction étant loin d'être toujours positive ; il n'existe donc aucune raison qu'il n'en soit pas de même dans les épisodes méningés curables de nature tuberculeuse.

Dans les méningites tuberculeuses que nous avons pu suivre la cuti-réaction s'est montrée négative dans un nombre relativement élevé de cas : sur 72 cas en effet douze fois la cuti fut négative. Dans 2 cas la cuti-réaction négative à un premier examen, fut réactivée par les intra-dermo-réactions et devint franchement positive. Dans 2 autres cas où la cuti fut négative il s'agissait de méningites tuberculeuses chez des enfants présentant une granulie pulmonaire ; signalons cependant qu'à part ces 2 cas nous avons observé bien plus souvent une cuti-réaction positive puisque nous l'avons trouvée dix fois, dans des cas d'association de granulie et de méningite. Dans 5 cas où la cuti-réaction était négative on avait trouvé du bacille tuberculeux à l'examen direct du liquide céphalo-rachidien et l'évolution rapide ne nous a pas permis de rechercher les intra-dermo-réactions.

Il s'agissait dans ces différents cas que nous venons de citer de méningites à évolution fatale.

Dans les états méningés curables la cuti-réaction a également donné des réponses variables. Dans un cas (obs. I) la cuti-réaction s'est montrée négative, dans le cas où justement on trouvait des bacilles à l'examen direct du liquide céphalo rachidien. Dans l'observation II la cuti-réaction était fortement positive, prenant presque un aspect phlycténulaire ; dans l'observation III enfin, si semblable comme évolution clinique à l'observation II, la cuti-réaction était négative.

En tous cas il semble bien que la négativité de la cuti-réaction, comme celle de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine, méthode en somme simplement plus sensible de la recherche de l'allergie, ne réponde pas dans les cas des épisodes méningés, curables ou non, à une théorie univoque. L'anergie que l'on a longtemps invoquée, surtout dans les cas où s'associe une granulie peut parfois être invoquée mais cela est loin d'être la règle.

Enfin il est incontestable, sans qu'il existe d'explication logique de ce fait, qu'il est fréquent que les lésions tuberculiniques soient troubles dans les états méningés et ce fait est le seul que l'on puisse adopter pour expliquer la constatation de la négativité de la cuti-réaction dans un nombre relativement élevé de réactions méningées incontestablement tuberculeuses.

Intra-dermo-réactions à la tuberculine. — L'intra-dermo-réaction à la tuberculine avec une solution au millième est devenue une recherche de pratique courante chaque fois que recherchant la nature tuber-

culeuse d'une affection on n'a pas de réponse par la cuti-réaction ; ce n'est, nous le savons, qu'une méthode de recherche plus sensible que ce dernier procédé.

Cependant dans le diagnostic de méningite tuberculeuse elle prend un intérêt immédiat au cas où la bacilloscopie comme la cuti-réaction sont négatives, Dans 3 cas ce fut l'intradermo-réaction qui fut le premier argument trouvé dans la recherche des signes de tuberculose.

Pour l'un de ces 3 cas il s'agissait d'une méningite dont l'évolution fut fatale et où la cuti-réaction étant négative et la radiographie montrant des lésions d'interprétation douteuse, l'intradermo-réaction à la tuberculine se montra le seul argument de la nature tuberculeuse, nature qui fut confirmée plusieurs jours après par un ensemencement sur milieu de Lowenstein.

Pour les 2 autres cas il s'agissait d'épisodes méningés où le liquide céphalo-rachidien contenait du bacille acido-résistant et où les intradermo réactions à la tuberculine, comme au filtrat tuberculeux, non seulement se montrèrent fortement positives, mais aussi réactivèrent la cuti-réaction qui devint positive 48 heures après injection intra-dermique.

Enfin dans les épisodes méningés curables dont nous donnons plus loin les observations les intradermo-réactions ont été positives dans l'observation III alors que la cuti-réaction était négative, et là encore ce fut le seul argument qui aiguilla sur la nature tuberculeuse de cette méningite puisque la radiographie et

la cuti-réaction étaient toutes deux négatives à cette époque et, c'est là ce qui fit faire des examens plus poussés du liquide céphalo-rachidien.

Intradermo-réaction au filtrat tuberculeux. — Les recherches entreprises par MM. Paiseau, Valtis et Van Deinse sur les résultats comparatifs des intradermo-réactions à la tuberculine et au filtrat tuberculeux ont montré qu'un certain nombre de sujets ne réagissent pas à la tuberculine mais seulement aux injections intradermiques de filtrat tuberculeux au 1/100. Chez de nombreux sujets qui présentaient cette réaction dissociée, ils ont pu isoler dans les produits pathologiques divers, par l'inoculation au cobaye et par la culture, le virus tuberculeux.

On pouvait penser que cette méthode viendrait apporter un argument diagnostique et pathogénique dans les états méningés curables tels que ceux qui sont relatés ici et où le rôle de l'ultra-virus tuberculeux semble primordial. Malheureusement, ce fait n'a pas été confirmé et cette méthode ne paraît pas être applicable à la méningite tuberculeuse : les malades que nous avons eu l'occasion de suivre présentaient une réaction tantôt positive, tantôt négative à la tuberculine et au filtrat, mais non pas dissociée. Dans le seul cas où nous avons observé une réaction nettement dissociée il s'agissait d'une méningite tuberculeuse mortelle, avec présence de bacilles dont la virulence s'est montrée normale pour le cobaye, dans le liquide céphalo-rachidien. Cette anomalie s'explique

par le trouble des réactions cutanées à la tuberculine au cours des méningites.

Il existe donc un certain nombre de cas où dans des méningites tuberculeuses typiques ou bien dans les épisodes méningés, on a des réactions à la tuberculine comme au filtrat qui sont franchement négatives; ce fait ne peut guère être expliqué que par les anomalies bien connues des réactions tuberculiniques chez de tels malades sur lesquelles nous venons de nous expliquer.

En résumé, voici les résultats que nous ont donné dans des cas de méningites tuberculeuses et d'épisodes méningés les réactions tuberculiniques.

Méningites tuberculeuses d'évolution mortelle.

(Nombre de cas observés : 72)

Cuti positives	60 cas
Cuti négatives.....	12 cas

Nombre de cas où la cuti-réaction étant négative les intradermo-réactions ont été faites = 6 cas qui ont donné les résultats suivants :

Intradermo-réactions positives :

A la tuberculine au 1/100.....	} 3 cas
Au filtrat au 1/100	

Intradermo-réactions :

Positive à la tuberculine au 1/100 ...	} 1 cas
Négative au filtrat.....	

Intradermo-réactions :

Négative à la tuberculine.....	} 1 cas
Positive au filtrat.....	

Intradermo-réactions :

Négative au filtrat.....	} 1 cas
Négative à la tuberculine.....	

Dans un seul cas toutes les réactions tuberculini-ques furent négatives; il s'agissait d'une enfant de 11 ans qui fit une méningite tuberculeuse terminale à la suite d'une tuberculose pulmonaire et rénale.

Episodes méningés curables.

Cuti-réaction positive.....	1 cas
Cuti-réaction négative.....	} 1 cas
Intradermo-réaction positive	
Cuti-réaction négative.....	} 1 cas
Intradermo-réaction négative	

Etude clinique.

Les résultats de l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien que nous avons entrepris chez l'enfant nous paraissent devoir être classés en trois catégories : les épisodes méningés tuberculeux curables, les méningites aiguës lymphocytaires bénignes et les bacilloses méningées.

Episodes méningés tuberculeux curables, concernent les faits décrits généralement sous le nom de méningites tuberculeuses guéries. Il est nécessaire pour classer un syndrome méningé terminé par guérison dans cette catégorie que les accidents méningés surviennent chez un tuberculeux évolutif et que la présence de bacilles acido-résistants soit constatée dans le liquide céphalo-rachidien, soit à l'examen direct, soit par la culture et l'inoculation.

Sous le nom de *méningites lymphocytaires bénignes* on décrit des syndromes méningés en apparence autonomes, d'étiologie indéterminée. Il est possible que les recherches bactériologiques permettent de faire rentrer un certain nombre de ces méningites dans le cadre de la tuberculose, peut-être de type inflammatoire.

L'expression de *bacillose méningée* nous paraît propre à contenir une observation dont nous ne connaissons pas d'autre exemple où l'inoculation du liquide céphalo-rachidien a montré la présence de bacille de Koch virulent chez un jeune enfant atteint de granulie sans aucun signe de méningite clinique ni liquidienne.

Les épisodes méningés tuberculeux curables.

Cliniquement, ces épisodes méningés ont le plus souvent des manifestations identiques à celle d'une méningite tuberculeuse ; rien dans l'intensité ou dans les signes ne permet de les en différencier. La ponction lombaire ramène un liquide clair, hypertendu, riche en lymphocytes et en albumine. Si l'examen direct du culot de centrifugation ne montre pas de bacilles acido-résistants, ce n'est pas assez pour faire éliminer le diagnostic de méningite tuberculeuse car on sait la fréquence des cas, où malgré un examen très prolongé et attentif on ne peut arriver à mettre en évidence ces bacilles. Si donc, dans ces cas, on ne trouve aucune donnée étiologique capable de faire rattacher l'épisode méningé à une autre cause (oreillons, herpès, syphilis, etc.) et si au contraire il existe une localisation tuberculeuse autre on pose le diagnostic de méningite tuberculeuse. Si l'on trouve à l'examen du liquide des bacilles acido-résistants, la question ne se discute pas. C'est donc l'évolution imprévue vers la guérison qui est seule révélatrice de la particularité que présentait cet épisode méningé.

Il nous a été donné de suivre trois cas semblables

qui méritent d'être relatés. Dans l'un deux on trouvait d'abondants bacilles acido-résistants à l'examen direct du liquide céphalo-rachidien, dans les deux autres ce sont les ensemencements et les inoculations qui ont confirmé le diagnostic de leur nature tuberculeuse.

OBSERVATION I

B. T... Ahmed, 12 ans. L'enfant entre dans le service le 15 mars 1933 venant de Brévannes. Le 2 février précédent, l'enfant renversé par un camion, avait été conduit dans le service de chirurgie de Trousseau.

Il était dans le coma et présentait une otorragie abondante ; il demeura 12 heures dans cet état. Au réveil il ne persistait qu'une diminution de la vision de l'œil droit qui s'atténua rapidement. Le diagnostic porté fut celui de fracture du crâne, la guérison fut rapide, et 20 jours après l'enfant partait en convalescence à Brévannes.

A Brévannes, cependant, la céphalée persista, localisée à droite, prédominant l'après-midi. Quelques jours avant son entrée dans le service, l'enfant fit deux crises convulsives localisées au côté droit. Puis des vomissements apparurent, fréquents et faciles.

Une ponction lombaire fut faite le 11 mars, donnant issue à un liquide normal, mais les signes méningés s'accrochèrent et l'enfant fut renvoyé à l'hôpital Trousseau le 15 mars.

A son entrée, l'enfant présentait des signes méningés des plus nets : la céphalée était intense, les vomissements fréquents, la nuque et le rachis étaient très raides, la rachialgie dont se plaignait le malade, très vive ; le signe de la nuque et le Kernig

étaient facilement mis en évidence ainsi que le signe de Brudzinski et le controlatéral. La raie méningée était large et persistante.

L'examen neurologique montrait à la face une paralysie faciale droit respectant le facial supérieur ; on ne trouvait pas de paralysie des membres. Les réflexes tendineux étaient faibles ; le cutané plantaire en flexion. La vision était normale, les pupilles réagissant bien à la lumière et à la distance.

Il s'agissait donc d'un état méningé chez un enfant ayant un bon état général, sans antécédents pathologiques autres que la récente fracture du crâne. L'examen général en effet ne montrait rien d'autre ; la température était à 37°5, le pouls à 64 ; on ne trouvait rien d'anormal au cœur, aux poumons, à l'examen du tube digestif.

Une cuti-réaction fut faite qui demeura négative, ainsi que les intradermo-réactions faites, l'une à la tuberculine au 1/100, l'autre au filtrat au 1/10.

Il n'y avait aucun passé pathologique familial dans le sens tuberculose ou syphilis, mais l'enfant qui manifestait une certaine instabilité du caractère avait été mis à un traitement à l'hectine et au sulfar.

Dès son entrée une ponction lombaire fut faite à l'enfant et montra un liquide clair contenant :

cellule de Nageotte' 692 éléments par millimètre cube, presque tous lymphocytes ;

des bacilles acido-résistants nombreux à la coloration au Ziehl (laboratoire central de l'hôpital Trousseau).

Une deuxième ponction lombaire fut faite le 18 mars, le liquide fut examiné dans le laboratoire du service et montra :

cellule de Nageotte : 12 éléments (lymphocytes) ;

au Ziehl : bacilles acido-résistants assez nombreux.

On fit avec ce liquide céphalo-rachidien des inoculations au cobaye et des cultures sur milieu de Loewenstein.

L'enfant demeura quelques jours dans le service sans que son état se modifie, puis fut emmené par ses parents sur leur demande.

Or l'enfant s'est rapidement remis et nous avons pu apprendre que 2 mois après sa sortie, l'enfant était en bonne santé, et présentait seulement à nouveau quelques troubles du caractère qui avaient nécessité une reprise du traitement spécifique déjà entrepris par son médecin.

ENSEMENCEMENTS.

Desensemencements ont été faits sur milieu de Lowenstein, qui ont été examinés de semaine en semaine. Trois semaines après l'ensemencement, on trouvait dans les tubes quelques rares microcolonies donnant des amas d'une vingtaine de bacilles acido-résistants typiques.

Ces colonies se ne sont pas développées et ne se sont pas reproduites par repiquage sur de nouveaux tubes, à l'étuve ni à la température du laboratoire.

L'inoculation au lapin et à la poule, du produit de raclage de la culture positive n'a tuberculisé aucun de ces animaux.

Inoculations.

Deux cobayes ont été inoculés le 15 mars.

PREMIER PASSAGE :

Cobaye I. — Sacrifié le 8 avril.

Il ne présentait aucune lésion et les frottis ont été tous négatifs.

Cobaye II. — Sacrifié le 25 juin.

Les intra-dermo-réactions avaient été négatives et les frottis n'ont montré aucun bacille.

DEUXIÈME PASSAGE :

Cobaye III. — Mort au bout de 3 mois. Négatif.

Cobaye IV. — Foie et ganglions. Amas caséeux sans bacilles (pseudo-tuberculose).

Une culture sur Lowenstein faite avec le produit de broyage des ganglions et de la rate traités par l'acide sulfurique au 1/10 a montré un amas de bacilles en 2 mois 1/2. Il s'agissait également d'une microcolonie non repiquable.

TROISIÈME PASSAGE :

Cobaye V. — A présenté des intra-dermo-réactions positives.

Cobaye VI. — Négatif.

Dans cette observation, il s'agit donc d'une méningite aiguë lymphocytaire survenue 6 semaines après une fracture du crâne et terminée par la guérison ; le liquide céphalo-rachidien très riche en lymphocytes contenait de nombreux bacilles acido-résistants ; on pouvait donc affirmer le diagnostic de méningite tuberculeuse ; cependant ces bacilles n'ont donné sur milieu de Lowenstein que des microcolonies non repiquables et le liquide céphalo-rachidien n'a pas tuber-

culisé le cobaye. Comment faut-il interpréter ces faits ?

Une telle observation se rapproche d'un certain nombre d'autres citées comme méningites tuberculeuses curables.

La première en date, semble-t-il, est l'observation de Rist et Boudet en 1908 qui publièrent l'observation d'un malade de 30 ans, lequel présenta un épisode méningé très net, évoluant vers la guérison. Une première ponction lombaire fut faite qui montra une très grande abondance de bacilles acido-résistants, minces et effilés ; il n'y avait aucune réaction lymphocytaire ; une deuxième ponction lombaire montra de très nombreux lymphocytes mais aucun germe. Dans une troisième ponction lombaire il n'y avait pas d'éléments, mais à nouveau quelques bacilles acido-résistants. Le liquide des trois ponctions lombaires fut inoculé à des cobayes et ces différentes inoculations furent toutes négatives, lesensemencements restèrent également négatifs.

En 1923 Pissavy et Terris, rappelant l'observation de Rist, signalaient l'histoire d'un malade suivi par eux et qui présenta une histoire analogue ; il s'agissait d'un homme porteur d'une caverne du sommet droit et qui était suivi depuis 3 ans. Il présenta un épisode méningé intense qui guérit. Une ponction lombaire montra un liquide clair, riche en leucocytes, contenant 0 gr. 40 d'albumine et la coloration au Ziehl montra des bacilles acido-résistants. Une inoculation au cobaye fut faite qui demeura négative.

Plus récemment, A. Jousset, à propos d'une malade

qui fit plusieurs poussées de méningite et qu'il put suivre pendant longtemps, de 1927 à 1931, et à qui par deux fois on trouva des bacilles tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien signale que les quatre inoculations au cobaye qu'il fit au cours des différentes poussées furent toutes négatives : seul le premier cobaye présenta une cuti-réaction positive.

A l'étranger, également, différentes observations furent publiées de cas semblables d'épisodes ménin-gés curables où le liquide céphalo-rachidien qui contenait des bacilles acido-résistants se montra avirulent pour le cobaye.

En Allemagne, Arkangelsky, en 1911, publiait une observation analogue chez un enfant de 8 ans, puis Horchester l'année d'après insistait sur le fait que le liquide céphalo-rachidien d'une méningite tuberculeuse guérie s'était montré avirulent pour le cobaye.

En 1905 Koch publiait l'observation, exactement comparable à la nôtre, d'un enfant de 9 ans qui fut soigné pour un état méningé survenu peu de temps après un traumatisme cranien ; le liquide contenait des bacilles acido-résistants, mais l'inoculation au cobaye se montra négative.

Au total, depuis l'observation de Rist et Boudet un certain nombre d'observations ont été publiées sous le nom de méningites tuberculeuses guéries, avec ce fait particulier que l'inoculation au cobaye demeura négative. Que faut-il conclure de ces formes virulentes pour l'homme mais n'ayant pas, dans les cas qui nous occupent, une virulence suffisante pour être mor-

telles et avirulentes pour le cobaye ? Ne faut-il pas penser qu'il s'agit de bacilles acido-résistants de virulence atténuée pour l'homme comme pour le cobaye ? En tous cas le résultat obtenu par les cultures faites, dans l'observation que nous relatons, avec le liquide céphalo-rachidien permet d'exclure la possibilité soit de bacilles paratuberculeux, soit de bacilles aviaires qui cultivent facilement sur les milieux usuels.

On peut rapprocher de tels bacilles acido-résistants, tant dans les résultats des inoculations que de l'ensemencement, des bacilles acido-résistants issus des éléments filtrables du bacille tuberculeux qui ne cultivent pas et ne tuberculisent pas le cobaye.

Cette hypothèse a été émise par M. Paiseau qui avait également constaté la présence dans le liquide pleural d'un enfant atteint d'endocardite rhumatismale évolutive la présence de nombreux bacilles acido-résistant, qui n'avaient également pas tuberculisé le cobaye.

OBSERVATION II

G... M.-M., fillette de 6 ans $1/2$, sans antécédents familiaux ni personnels, sauf une bronchite et une éruption varicelleuse, est tombée malade il y a une huitaine de jours, se plaignant d'assez violents maux de tête accompagnés de diarrhée et de fièvre.

Lorsqu'elle entre à l'hôpital Trousseau, le 15 octobre 1932, l'enfant est abattue, prostrée, avec un état d'hébétude un peu particulier ; la température est à $38^{\circ}5$. On note seulement une

langue saburrale, une rate grosse, perceptible à la palpation, les selles sont diarrhéiques, jaunes ; on trouve d'assez nombreuses cicatrices cutanées, fortement pigmentées à leur périphérie, qui sont rapportées à la varicelle antérieure. Tous les autres appareils sont normaux, l'auscultation des poumons ne montre aucune anomalie. Il n'y a rien d'anormal, également, à l'examen des urines. La cuti-réaction est fortement positive.

Etant donné la splénomégalie et cet état presque typhoïde de l'enfant, une hémoculture et un séro-diagnostic sont fait, qui sont négatifs ; mais la radiographie des poumons montre un élargissement important de l'ombre médiane à la partie supérieure du pédicule cardio-vasculaire, nettement délimité du côté gauche, à contours flous à droite ; cette zone se continue avec des ombres hilaires élargies. Il s'agit sans aucun doute d'une adénopathie juxta-trachéale droite avec inflammation périganglionnaire.

La température se maintient les jours suivants un peu au-dessous de 38° et le 17 apparaissent des signes méningés incomplets : maux de tête avec raideur de la nuque très nette, hébété ; cependant le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire est clair, sans réaction cytologique ni augmentation de l'albumine.

La température s'abaisse progressivement mais les signes méningés se précisent, au contraire : à la raideur de la nuque, à la torpeur s'ajoutent un signe de la nuque des plus nets, un léger Kernig, sans vomissements, ni troubles vaso-moteurs, ni attitude en chien de fusil. Le 21 octobre, la ponction lombaire donne un liquide clair avec une réaction cytologique discrète mais nette : 10 lymphocytes par millimètre cube sans augmentation de l'albumine. La recherche des bacilles acido-résistants

est négative, le liquide est inoculé au cobaye et ensemencé sur milieu de Lowenstein.

Le 23 les signes sont ceux d'une méningite confirmée, quoique la symptomatologie soit encore incomplète : maux de tête, obnubilation intellectuelle, raideur de la nuque, signe de la nuque, Kernig très accentué, légers troubles vaso-moteurs, constipation, oscillations thermiques entre 38 et 39°.

Cet état reste stationnaire pendant 4 jours, puis une rémission se produit à partir du 27. La température s'abaisse, les troubles psychiques s'atténuent ainsi que la contracture. La réaction de Bordet-Wassermann du sérum sanguin est totalement négative.

L'amélioration s'accroît, malgré des poussées fébriles de temps à autre, mais le 9 novembre, il se produit, en même temps qu'une poussée fébrile légère, une éruption disséminée papulo-pustuleuse assez abondante sur les fesses, mais surtout dans les sillons inter digitaux, évoluant par poussées successives, puis s'étendant aux pieds : sur la région plantaire et malléolaire, puis au nez et aux joues.

Ces éléments éruptifs, qui présentaient tous les caractères des tuberculides papulo-nécrotiques, évoluèrent, pour plusieurs d'entre eux, vers la pustulisation, avec pus épais, puis vers la nécrose, laissant après eux des cicatrices pigmentées très comparables aux cicatrices antérieures attribuées à la varicelle.

Au cours de cette éruption, apparut le 15 novembre une kératite phlycténulaire. M. Prélat conclut à la nature très probablement tuberculeuse de cette kératite. L'examen du fond d'œil est normal, avec toutefois quelques dilatations veineuses du côté droit.

La malade est mise au traitement par des injections d'allo-

chryisine ; l'état général se restaure progressivement, l'hébétude qui avait persisté après la disparition des autres signes méningés, disparaît à son tour et l'enfant quitte l'hôpital, en état de guérison apparente le 8 décembre.

Elle est revue le 15, au cours de son traitement, en très bon état, avec une forte augmentation de poids ; le père signale seulement un clignement palpébral qui n'avait pas été remarqué antérieurement.

Le 12 janvier 1933, elle rentre à l'hôpital avec une otite catharrale, accompagnée de céphalées et de vomissements. La cuti-réaction est toujours fortement positive ; le Verne-résorcine est à 43, l'examen radiologique montre une très volumineuse ombre sus-hilaire, avec infiltration parenchymateuse péri-hilaire bilatérale. L'état général reste cependant très satisfaisant, la température retombe rapidement à la normale et l'enfant quitte à nouveau le service.

L'enfant est revue le 4 avril, à son retour de convalescence, ayant un bon état général. Elle ne présente à l'examen clinique aucun signe pulmonaire, elle n'a plus trace de signe nerveux ou psychique.

Le 11 avril, l'enfant est à nouveau hospitalisée pour une poussée fébrile, accompagnée de céphalées et de vomissements.

L'examen montre qu'elle présente, comme lors de son premier séjour, des signes méningés nets : elle est couchée en chien de fusil, est hostile à tout examen. La raideur de la nuque est discrète, il n'y a pas de Kernig. Par contre, l'hyperesthésie est telle qu'on ne peut examiner l'enfant sans provoquer des cris. La diarrhée est fréquente et fétide ; la rate est percutable.

Le 14 avril, la torpeur s'est accentuée, la température se

maintient en plateau à 40°, le pouls est à 150, la toux est très fréquente. Une ponction lombaire est faite qui montre à la cellule de Nageotte : 8 leucocytes par millimètre cube, le taux d'albumine est de 0 gr. 25 ; il n'y a pas de bacille de Koch à l'examen du culot.

Le 15, apparaissent à l'examen pulmonaire de la submatité du sommet droit, quelques râles fins expiratoires. Le 17, la défervescence s'ébauche et dès le lendemain s'accroît tandis que les signes d'auscultation deviennent plus nets, évoquant exactement ceux d'un foyer pneumonique. Quelques jours après, une ascension thermique, jointe à la matité avec silence respiratoire de la base droite font faire une ponction exploratrice qui permet de ramener un liquide citrin dont le culot de centrifugation contient des lymphocytes abondants, quelques cellules endothéliales et quelques polynucléaires. Le liquide estensemencé sur milieu de Lowenstein et inoculé au cobaye.

L'état de l'enfant s'améliore progressivement, mais les radiographies répétées montrent qu'outre le volumineux ganglion hilair droit connu, il existe maintenant une lésion du sommet droit, donnant une ombre non parfaitement homogène, persistante.

L'enfant quitte le service le 30 mai 1933 ; nous avons eu l'occasion de la revoir à différentes reprises : elle ne présente plus actuellement aucun trouble méningé.

Le liquide céphalo rachidien prélevé le 22 octobre 1932 a été ensemencé sur milieu de Lowenstein et inoculé au cobaye.

ENSEMENCEMENTS SUR MILIEU DE LOWENSTEIN.

L'ensemencement fait le 22 octobre a donné au bout de 3 semaines, sur un des trois tubes plusieurs microcultures qui par raclage ont permis de trouver des bacilles acido-résistants typiques, et qui ne se sont pas développés après repiquage.

Inoculations au cobaye.

On a inoculé à 2 cobayes 5 cmc. du liquide céphalo-rachidien.

PREMIER PASSAGE :

Cobaye I. — Sacrifié après 3 semaines ;

foie gros ;

rate granuleuse ;

ganglions lombaires et trachéo-bronchiques tuméfiés.

Des frottis ont été faits qui ont montré :

ganglions trachéo-bronchiques, plusieurs bacilles acido-résistants :

ganglions lombaires : bacilles rares.

Une culture a été faite avec le produit de broyage des ganglions qui a montré des microcolonies.

Cobaye II. — Le cobaye était vivant 10 mois après et avait présenté seulement des intra-dermo réactions d'abord douteuses puis négatives.

DEUXIÈME PASSAGE :

Par réinoculation des produits des ganglions et de la rate du cobaye I.

Cobaye III. — Sacrifié au bout de 6 semaines :

rate : des bacilles courts très douteux ;

ganglions trachéo-bronchiques : bacilles courts.

Cobaye IV. — Négatif. Quelques ganglions hypertrophiés.

Cobaye V. — Quelques amas de caséine dans le foie, la rate, les ganglions mésentériques, mais pas de bacilles. Les cultures faites sur milieu Lowenstein avec les produits de broyage du cobaye III sont demeurées négatives.

TROISIÈME PASSAGE :

Fait avec le produit de broyage du cobaye III.

Cobaye VI. — Mort au bout de 18 jours, négatif.

Cobaye VII. — Sacrifié au bout de 4 mois 1/2, négatif.

Les cobayes inoculés avec le liquide céphalo-rachidien ont donc présenté une tuberculose atypique discrète, qui s'est éteinte aux réinoculations en série.

L'expectoration inoculée le 18 janvier, et qui n'avait pas montré de bacilles à l'examen direct a donné une tuberculose typique à 2 cobayes.

Le liquide pleural a été également inoculé à 2 cobayes qui ont fait tous deux une tuberculose discrète mais typique et lesensemencements sur milieu de Lowenstein ont été positifs au bout de 37 jours.

En avril quand l'enfant avait présenté des céphalées et des vomissements, une ponction lombaire avait été faite, qui donna un liquide normal dont l'inoculation et lesensemencements sont demeurés négatifs. Cette enfant était encore vivante 15 mois après ses accidents méningés.

OBSERVATION III

Gru... Jean, 6 ans. L'enfant entre dans le service le 2 août 1933, pour une céphalée apparue 6 jours auparavant. On apprend en interrogeant les parents qu'il s'agit d'un enfant jusque-là bien portant, ayant eu seulement comme maladies antérieures une rougeole et une varicelle, toutes deux bénignes ; les parents et deux autres enfants sont en bonne santé.

Depuis 6 jours, l'enfant est alité, il s'est plaint d'une céphalée d'emblée intense, qui s'est accompagnée dès le premier jour de vomissements et d'une poussée fébrile à 38°5.

Dès le premier examen, on est frappé par la netteté des signes méningés : on trouve en effet une raideur de la nuque extrêmement nette, le signe de Kernig ainsi que le signe de la nuque sont très facilement mis en évidence ; on note une hyperesthésie cutanée diffuse légère, on provoque une raie vaso-motrice large et persistante. Par ailleurs, l'examen général montre peu de choses : l'enfant a un bon état général, le facies, un peu pâle mais sans que les traits soient tirés ; la langue n'est pas saburrale, le foie et la rate sont de volume normal, le ventre est rétracté mais non douloureux ; l'examen pulmonaire est entièrement négatif ainsi que l'auscultation du cœur ; le pouls est cependant ralenti et irrégulier. La température qui le soir de l'admission de l'enfant était à 38° est montée le lendemain matin à 39°5. Enfin, il n'y a ni sucre ni albumine dans les urines. La cuti-réaction est négative. Les intra-dermo-réactions sont nettement positives.

En somme, il s'agissait d'un état méningé net, chez un enfant sans aucun antécédent pathologique, ne présentant clinique-

ment pas de signes d'imprégnation tuberculeuse, et ayant une cuti-réaction négative.

Une ponction lombaire fut faite le jour même et donna issue à un liquide hypertendu, coulant en jet, un peu troublé par une petite quantité de sang; l'examen cytologique montra 124 lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte, 0 gr. 40 d'albumine; la recherche des bacilles de Koch était négative; on ensemença le liquide sur milieu de Lowenstein.

Une radiographie du thorax fut également faite, qui ne montra aucune lésion pulmonaire.

Pendant une dizaine de jours l'état de l'enfant demeura à peu près sans modification; pendant tout ce temps, en effet, les contractures persistèrent très intenses, la céphalée demeura très vive, s'accompagnant de vomissements, la constipation était opiniâtre, la température, après être descendue presque à la normale le troisième jour, était remontée et oscillait autour de 38°.

Rien, on l'a vu, dans les antécédents, n'expliquait cet état méningé net confirmé par les résultats de la ponction lombaire. Les examens furent complétés par différentes recherches: il existait une légère réaction de sinusite frontale, mais, de l'avis de l'oto-rhino-laryngologiste, insuffisante à expliquer cet état méningé. Comme la cuti-réaction était négative, on fit des intra-dermo-réactions, l'une à la tuberculine au 1/100, l'autre au filtrat tuberculeux au 1/10, toutes deux furent nettement positives. Ce fait important orientait donc vers la possibilité d'une réaction méningée de nature tuberculeuse.

Cependant, le 14 août une nouvelle ponction lombaire fut faite au cours d'une recrudescence des contractures. La recherche des bacilles de Koch fut à nouveau négative; le

liquide contenait 0 gr. 40 d'albumine à la cellule de Nageotte, on trouvait 182 lymphocytes par millimètre cube. Le Bordet-Wassermann était négatif dans le liquide.

Comme l'étiologie de cette atteinte méningée demeurait inconnue, un traitement par le sulfar fut mis en train à titre de traitement d'épreuve.

Quinze jours après son entrée dans le service, l'enfant commença à présenter des signes d'amélioration sensible ; les vomissements s'arrêtèrent, la céphalée devint moins intense, tandis que la température revenait à la normale. Une troisième ponction lombaire faite le 30 août ne montrait plus que 38 éléments par millimètre cube et 0 gr. 40 d'albumine. On reçut à ce moment la réponse d'une réaction de Bordet-Wassermann faite dans le liquide céphalo-rachidien, qui était négative.

Le 9 septembre, date du départ de l'enfant, une nouvelle ponction lombaire fut faite ; il n'y avait que 8 leucocytes par millimètre cube et 0 gr. 30 d'albumine. Cliniquement il ne restait aucune trace de la réaction méningée qui avait amené cet enfant à l'hôpital.

L'enfant est entré à nouveau dans le service en novembre 1933 pour de l'amaigrissement et de la toux. Il ne présente actuellement aucun signe méningé, à l'examen clinique et une ponction lombaire a donné un liquide céphalo-rachidien normal à l'examen cytologique, liquide qui a étéensemencé et inoculé ; mais l'auscultation et la radiographie ont montré l'apparition de lésions pulmonaires.

Le liquide prélevé le 15 août a étéensemencé et inoculé au cobaye. Voici les résultats que nous avons obtenus :

ENSEMENCEMENTS.

L'ensemencement fait sur milieu de Lowenstein a donné un mois après des colonies visibles de bacilles acido-résistants typiques; un second ensemencement a été fait avec le liquide obtenu par la seconde ponction lombaire et a donné le même résultat, également au bout d'un mois, de colonies de bacilles typiques.

Inoculations au cobaye.

Deux cobayes ont été inoculés le 15 août.

Cobaye I. — Mort le vingt-huitième jour.

Il ne présentait aucune lésion.

Cobaye II. — Le cobaye a été sacrifié au bout de 2 mois.

Il avait présenté à plusieurs reprises des intra-dermo-réactions positives.

On trouve une tuberculose discrète mais typique avec quelques granulations sur la rate et le foie et des hyperplasies ganglionnaires; il n'y a pas de chancre d'inoculation. Des frottis ont montré :

Ganglions inguinaux : B. K. +.

Rate : B. K. +.

Ganglions trachéo-bronchiques : B. K. +.

Ganglions lombaires : un amas de B. K.

DEUXIÈME PASSAGE :

Un deuxième passage a montré également une tuberculose discrète du cobaye sacrifié au bout de 3 mois.

Les deux observations que nous venons de rapporter

sont donc très semblables dans leurs manifestations cliniques.

L'observation II concerne donc un épisode méningé typique avec réaction très nette, quoique discrète du liquide céphalo-rachidien, survenue au début d'une primo-infection tuberculeuse avec cette particularité que la guérison s'est faite en même temps que l'éclosion d'une éruption de tuberculides papulo-nécrotiques. Ultérieurement, l'évolution s'est poursuivie sous forme d'une tuberculose pulmonaire banale dont l'évolution se poursuit un an après la guérison des accidents méningés.

L'observation III est celle d'un épisode méningé tout aussi net avec réaction très marquée du liquide céphalo-rachidien, réaction qui a persisté plusieurs semaines et qui était encore discrète alors que l'enfant ne présentait plus aucun trouble méningé. Le fait particulier est que l'enfant n'avait au moment où apparut la réaction méningée aucun autre signe d'atteinte tuberculeuse que des intra-dermo-réactions franchement positives à la tuberculine et au filtrat de bacille tuberculeux, alors que la cuti-réaction était négative et que les manifestations pulmonaires d'une tuberculose typique sont apparues seulement quelques mois après.

Dans le deuxième cas (observation III) le liquide céphalo-rachidien contenait un bacille de virulence normale (culture typique à l'ensemencement et tuberculose généralisée chez le cobaye).

Dans le premier de ces 2 cas (observation II) la double constatation d'une culture positive avec microco-

lonies non repiquables et non virulentes pour la poule et le lapin, et d'inoculations au cobaye positives sous forme de tuberculose atypique localisée au système lymphatique de cet animal autorise à admettre la présence dans le liquide céphalo-rachidien de germes de virulence modifiée présentant les caractères analogues à ceux de virus tuberculeux fibrables.

Ce résultat est à rapprocher des résultats obtenus par M. Loygue qui publiait en 1929 l'observation d'un malade ayant présenté pendant longtemps des troubles psychiques et chez qui apparurent de façon terminale des signes d'atteinte méningée. Une ponction lombaire montra une très légère réaction du liquide : 3 lymphocytes par millimètre cube avec une quantité d'albumine normale. L'inoculation montra, chez un cobaye sacrifié au bout d'un mois, des lésions ganglionnaires discrètes et un petit abcès sternal riche en bacilles acido-résistants. Lorsque le malade décéda on ne trouva aucune lésion visible des méninges mais au niveau des lésions d'encéphalite la coupe permit de mettre en évidence de très nombreux bacilles. Il y avait lieu de rapprocher de telles lésions de celles produites par l'ultra-virus tuberculeux, comme venait le démontrer le type de la tuberculose chez le cobaye inoculé.

De ces épisodes méningés curables chez les tuberculeux on peut également rapprocher différentes observations de la thèse de Gougelet qui étudiait 12 cas semblables ; les arguments en faveur de la nature tuberculeuse de tels épisodes étaient d'abord le terrain ; tous ses malades présentaient une tuberculose pulmonaire

typique. De plus dans 3 cas l'inoculation au cobaye se montra positive ; dans 4 cas le diagnostic étiologique ne fut fait que par la réponse positive de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine mais sans autre confirmation de la nature de la réaction méningée.

Les états méningés ou méningites lymphocytiques.

On connaît depuis longtemps ces états méningés qui surviennent sous l'apparence d'un syndrome méningitique avec réaction liquidienne d'intensité variable et se terminent le plus souvent par la guérison. C'est dans ces cas extrêmement fréquents en clinique infantile que l'on peut discuter de multiples étiologies, et il faut retenir le nombre très grand dont la cause reste indéterminée. Depuis longtemps déjà on a soulevé l'hypothèse de l'étiologie tuberculeuse de tels épisodes, et si l'on a appuyé une telle suggestion avec des arguments plus ou moins probants, la fréquence d'une telle étiologie est mal déterminée encore actuellement.

Nous avons eu l'occasion d'en observer un exemple. Il s'agissait d'un enfant d'une dizaine d'année qui présentait des symptômes méningitiques très nets : céphalées, vomissements, raideur de la nuque et signe de Kernig et qui s'accompagnaient de phénomènes délirants d'une très grande intensité. Une ponction lombaire fut faite qui montra une réaction cytologique intense du liquide céphalo-rachidien ; il n'existait aucun signe ni radiologique, ni clinique de tubercu-

lose pulmonaire. L'évolution se fit rapidement vers la guérison, et la cuti-réaction qui était négative à ce moment devint positive de façon intense six mois après. Il est à noter que 1 ou 2 cas d'oreillons avaient été signalés dans l'école où fréquentait cet enfant.

On serait donc tenté en présence d'un pareil épisode, et bien que l'enfant n'ait fait aucune manifestation parotidienne de penser à une méningite ourlienne, réserve faite pour cet argument qui devait ultérieurement éclairer le diagnostic d'un jour un peu différent d'une cuti-réaction devenue intensément positive dans les mois qui suivirent cet épisode méningé.

Cependant le liquide céphalo-rachidien fut inoculé au cobaye et des réinoculations furent faites avec quatre passages successifs. Au premier et au second passage on trouva des masses ganglionnaires tuméfiées et le frottis de ces ganglions permit de trouver quelques rares bacilles acido-résistants, mais isolés et quelques-uns de forme courte sans que nous ayons pu mettre en évidence des amas bacillaires que l'on rencontre quand il s'agit d'ultra-virus tuberculeux.

C'est dans des faits analogues de méningite lymphocytaire bénigne que le diagnostic étiologique se pose tout particulièrement et que la question ne peut être résolue que par les recherches de laboratoire, soit que les antécédents et l'ensemble des signes n'éclaircissent pas la cause de telles manifestations, soit que les causes que l'on arrive à mettre en évidence soient multiples (antécédents tuberculeux, stigmates d'hérédité).

syphilis probable, maladie infectieuse récente, contagion possible, etc.).

La possibilité de la nature tuberculeuse de ces épisodes a préoccupé à de multiples reprises de nombreux auteurs et nous rappellerons à ce sujet les observations de M. Roch, E. Martin et Mlle Monedjikova qui ont eu l'occasion d'étudier 7 cas d'épisodes méningés dont la nature étiologique ne put être mise en évidence. Dans tous ces cas on trouvait des signes cliniques francs, la ponction lombaire montra dans chaque cas une lymphocytose élevée, atteignant parfois des chiffres considérables.

De multiples observations analogues peuvent être rappelées telles que celle de Laubry et Parvu d'un syndrome méningé avec lymphocytose rachidienne, celle de Rist et Rolland des méningites aiguës bénignes, celles de Widal et Lemierre d'états méningés avec liquide clair et amicrobien, toutes en 1910 à la Société médicale des Hôpitaux; tous ces cas se présentaient sous l'aspect de petites épidémies. E. Apert en 1924 publie 2 cas d'épisodes semblables, puis Etienne, Verain et Remy, ainsi que Viets et Watts en Angleterre, Maggesi en Italie.

A ce sujet les différents diagnostics étiologiques sont passés en revue et nous ne ferons que rappeler brièvement ceux qui se posent chez l'enfant. *L'hérédosyphilis* peut donner des réactions méningées en tous points semblables à celles que nous avons décrites, sans que l'examen du liquide céphalo-rachidien en assure toujours la preuve et souvent la recherche des

stigmates donne lien à des constatations qui ne donnent que des impressions.

La méningite ourlienne donne lieu parfois à un syndrome néningé intense, sans qu'il y ait d'autres arguments, à défaut d'une constatation de parotidites que de la notion de contagion.

L'encéphalite, la polyomyélite à forme méningée sont souvent particulièrement difficiles à reconnaître et la dernière surtout est sans doute pour une part importante dans ces méningites lymphocytiques bénignes à allure épidémique.

Les méningites lymphocytiques de l'herpès, de la varicelle, de la vaccine ne sont pas tellement rares qu'on ne doive les rechercher avant de conclure à une étiologie indéterminée.

La méningite vermineuse bien que discutée quant à sa fréquence peut elle aussi donner des réactions lymphocytaires du liquide céphalo-rachidien.

La spirochétose enfin sous une forme larvée peut parfois passer inaperçue sous le masque d'un épisode méningé et Rist, en 1910, à propos d'une épidémie de méningites lymphocytiques insistait sur la fréquence des ictères bénins concomitants.

Mais la notion de la tuberculose revient toujours dans les discussions étiologiques de cet ordre et nous savons que Barbier recherchant les antécédents des enfants qu'il avait eu l'occasion de suivre alors qu'ils présentaient une méningite tuberculeuse à évolution fatale trouvait très souvent dans le passé un ou plusieurs épisodes méningés plus ou moins nets, dont la

nature était restée indéterminée. M. Weismann-Netter a récemment envisagé la possibilité des relations de ces méningites avec la tuberculose qu'il s'agisse d'infections paucibacillaires ou par l'ultra-virus tuberculeux.

L'observation que nous avons rapportée n'est pas suffisamment probante au point de vue bactériologique pour apporter un argument en faveur de cette hypothèse ; elle est cependant de nature à faire rechercher le bacille tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien au cours de ces épisodes méningés. On peut penser que les techniques récentes permettront de rattacher à la tuberculose un certain nombre de méningites lymphocytaires bénignes, si on rapproche ces faits des résultats qui ont été obtenus dans la démence précoce par MM. Toulouse, Valtis, Schiff et Van Deinse, Claude, Coste, Vallès et Van Deinse qui ont démontré la présence dans le liquide céphalo-rachidien de ces malades de l'ultra-virus tuberculeux.

Bacilloses méningées.

Bien que ne rentrant pas dans le cadre des épisodes méningés curables, nous avons désiré rapporter ici l'observation suivante, qui pour être un cas exceptionnel n'en montre pas moins que l'on pourrait envisager la possibilité de la pénétration dans le liquide céphalo-rachidien, de bacilles tuberculeux, à l'exclusion de toute manifestation clinique et de toute modification du liquide céphalo-rachidien.

Il s'agissait d'un nourrisson de 17 mois, né de parents bien portants, qui avait présenté à partir de 15 mois des signes de bronchite avec toux, état fébrile entre 38°5 et 40° avec un amaigrissement rapide. A son entrée dans le service l'enfant est très amaigri, dyspnéique et légèrement cyanosé; sa température se maintient de façon continue entre 39° et 40°. L'auscultation des poumons permet d'entendre des signes de bronchite diffuse, mais sans signes de lésion en foyer. Il n'y a aucune manifestation abdominale, la rate semble de dimension normale. La radiographie pulmonaire montre une image de granulie typique avec des ombres micronodulaires des deux champs pulmonaires envahissant toute l'étendue, avec des ombres d'infiltration tuberculeuse périhilaire. La cuti-réac-

tion, qui se serait montrée négative 15 jours auparavant était à l'entrée fortement positive.

A l'examen direct de l'expectoration on ne trouve pas de bacilles acido-résistants mais l'inoculation au cobaye de crachats prélevés par lavage de l'estomac provoque chez le cobaye une tuberculose généralisée. Douze jours avant que l'enfant ne succombe aux progrès de l'asphyxie et de la cachexie une ponction lombaire fut faite bien que l'enfant ne présentât aucun signe méningé. Le liquide céphalo-rachidien était d'apparence absolument normale, il contenait 0,6 éléments par millimètre cube et 0 gr. 40 d'albumine. Il fut inoculé à 2 cobayes simultanément. L'un des 2 cobayes présentait au bout de 6 semaines une tuberculose généralisée, le second ne présenta aucune manifestation tuberculeuse.

Bien que cette observation présente un caractère exceptionnel elle mérite d'être retenue pour différents points.

Le fait qu'un des 2 cobayes seulement fut tuberculisé permet de penser qu'il s'agissait de bacilles de virulence normale, mais en très petit nombre. De ce fait on peut rapprocher une observation de Claisse et Abrami qui présentèrent en 1905 une méningite tuberculeuse guérie où une inoculation fut faite à 2 cobayes d'un liquide céphalo-rachidien qui contenait de rares bacilles acido-résistants ; des 2 cobayes inoculés ensemble, le premier présenta une tuberculose nette, l'autre fut absolument négatif.

Mais il est surtout intéressant de noter, que dans

certains cas, au moins, des bacilles acido-résistants de virulence normale peuvent passer dans le liquide céphalo-rachidien sans provoquer de signes cliniques ou liquidien de réaction méningée.

On peut rappeler à ce propos qu'au cours de leur recherche de l'ultra-virus tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de démence précoce, MM. Toulouse, Schiff, Valtis et Van Denise ont, chez un sujet ne présentant à aucun moment de signes de méningite, décelé dans le liquide céphalo-rachidien des bacilles tuberculeux de virulence normale.

C'est ainsi également que d'Hollander et Rouvroy étudiant un grand nombre de démences précoces obtinrent avec des liquides d'apparence normale, dans 11 cas de tuberculose du cobaye, soit une tuberculose typique, soit des tuberculoses discrètes mais existant pour 3 de leurs malades jusqu'au septième passage au cobaye.

Peut-être, dans notre observation, s'agit-il d'un phénomène analogue à celui que M. Boquet a étudié dans les rapports entre les infections endogènes et la bacillémie à propos de l'infection tuberculeuse expérimentale où il montre que dans certains cas où tous les bacilles ne sont pas détruits sur place ou dans les tissus, ils peuvent passer dans le système circulatoire, et de là dans un organe quelconque sans donner aucune manifestation ; surtout il démontre que ce n'est que dans un temps variable que l'allergie se produit et par conséquent les réactions vis-à-vis du microbe.

Conclusions

I. — On peut décrire sous le nom d'épisodes méningés curables, des accidents méningitiques survenant chez des tuberculeux, le plus souvent avérés, lorsque leur nature tuberculeuse est démontrée par la présence dans le liquide céphalo-rachidien de bacilles tuberculeux. Ces épisodes méningés tuberculeux curables ne se distinguent cliniquement de la méningite tuberculeuse que par leur évolution vers la guérison.

II. — La recherche du bacille tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien est rendue plus facile et plus sensible par les méthodes nouvelles d'étude de la tuberculose.

L'ensemencement sur milieu de Lowensten, en raison de sa sensibilité et de sa simplicité, peut permettre l'examen systématique du liquide céphalo-rachidien au cours des syndromes méningés.

La recherche de la tuberculose expérimentale type Calmette-Valtis permet de dépister, soit des infections pauci-bacillaires, soit des infections par des bacilles de virulence modifiée qui passent inaperçues lors-

qu'on se contente de rechercher la tuberculose classique type Villemin.

III. — Il est possible que ces moyens d'étude fournissent la preuve que la guérison de la méningite tuberculeuse est, dans une certaine mesure, moins exceptionnelle qu'il n'est communément admis.

IV. — On peut soulever l'hypothèse que l'évolution favorable de certaines méningites tuberculeuses serait due à une infection par des bacilles acido-résistants de virulence atténuée.

On connaît un certain nombre d'observations où le liquide céphalo-rachidien contenait des bacilles acido-résistants qui, malgré leur abondance constatée à l'examen direct, n'ont pu être cultivés et n'ont pas tuberculisé le cobaye.

Dans d'autres cas, l'inoculation du liquide céphalo-rachidien provoque seulement chez le cobaye une infection expérimentale atypique analogue à celle que détermine le virus tuberculeux filtrable.

V. — Il est également possible qu'un certain nombre de méningites lymphocytaires aiguës bénignes puissent être rapportées à une infection par des bacilles tuberculeux de virulence modifiée.

VI. — Nous avons provoqué, par l'inoculation du liquide céphalo-rachidien d'un jeune enfant atteint de granulie, mais ne présentant aucun signe clinique ni liquidien de méningite, une tuberculose généralisée du cobaye.

Il reste à déterminer si cette « bacillose méningée » peut rester entièrement latente ou précéder seulement, dans des délais que nous n'avons pu préciser, l'écllosion de symptômes méningitiques.

Vu : le Président de la thèse,

A. LEMIERRE.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Altoni.* — Les méningites bénignes accumulées (Svenska Läkarenidningen, 4 avril 1924).
- Alquier.* — La tuberculose de la moelle et des méninges (Revue de la tuberculose, 1907).
- Ammerschager.* — Le diagnostic de la méningite tuberculeuse par l'épreuve du glycytryphophane (Deutsches Archiv. für Klinische Med., nov. 1930).
- Apert.* — Méningites lymphocytaires bénignes (Presse médicale du 5 septembre 1931).
- Arkanquelsky.* — La possibilité de guérison de la méningite tuberculeuse (Med. Obozv., 1910).
- Armand Delille.* — Le rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux. Thèse de Paris, 1903.
- Avanzino.* — Guérison d'un cas de méningite tuberculeuse (Riforma medica, 1903).
- Aviragnet et Tixier.* — Les formes curables de la méningite tuberculeuse chez l'enfant (Arch. de méd. des enfants, mai 1911).
- Barbier et Gougelet.* — Episodes tuberculeux méningés curables chez les enfants (Soc. méd. Hôpitaux, 1^{er} décembre 1911).
- Bernard (Léon) et Debré.* — Relations entre certaines méningites curables et la tuberculose (Soc. méd. Hôpitaux, 2 décembre 1910).
- Bezançon et Gastinel.* — Un cas de méningite tuberculeuse gué-

rie (Bull. de la Soc. d'études sur la tuberculose, 1913, p. 101).

Bezançon et Griffon. — Recherches sur le degré de virulence des liquides de pleurésie et de la méningite tuberculeuse (Soc. de Biologie, 27 février 1903).

Bezançon et Philibert. — Le bacille tuberculeux. Etude biologique et expérimentale (Paris médical, 2 janvier 1932).

Boquet, Valtis et Saenz. — Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale (Annales de l'Institut Pasteur, n° 4, avril 1931).

Bokay. — Jahrbuch für Kinderheilkunde, t. CXXXV, mars 1932.

Cain. — Un cas de méningite tuberculeuse guérie (Soc. médicale des Hôpitaux, 7 juin 1929).

Calmette. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux. Masson, édit., 1920.

— Le virus tuberculeux et ses éléments filtrables (Annalen der Tomarkin Fondation, t. II, 1932, n° 1 et 2).

Larrière et Lhotte. — Les rémissions prolongées de la méningite tuberculeuse chez l'enfant (Revue de Médecine, juillet 1905).

Caumisson. — La réaction de Vernes dans le liquide céphalo-rachidien des méningites tuberculeuses (Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux, n° 2, 8 janvier 1933).

Chantemesse. — Etude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte. Thèse de Paris, 1884.

Claisse et Abrami. — Un cas de méningite tuberculeuse guérie (Soc. méd. des Hôpitaux, 12 mai 1905).

Cramer et Bickel. — La méningite tuberculeuse est-elle curable ? (Annales de Médecine, septembre 1922).

Debré et Crémieu-Alcan (Mlle). — Etude sur l'étiologie de la

- méningite tuberculeuse cliniquement primitive chez l'enfant (*Revue française de Pédiatrie*, 1926, p. 604).
- Funtès*. — L'ultra-virus tuberculeux. Masson, édit., 1932.
- Gauthier*. — Guérison et curabilité des méningites aiguës. Thèse de Lyon, 1908.
- Gougelet*. — Des épisodes méningés tuberculeux curables. Thèse de Paris, 1911.
- Gouget*. — A propos de la curabilité de la méningite tuberculeuse (*Presse médicale*, 19 juillet 1913).
- Grenet et Isaac-George*. — Intérêt pratique de la culture sur milieu L pour le diagnostic de la méningite tuberculeuse (*Soc. de Pédiatrie*, 18 octobre 1932).
- Guy-Laroche*. — Etude de la fixation des toxines diphtériques et tétaniques sur les centres nerveux. Thèse de Paris, 1911.
- Hauduroy*. — Les ultra-virus et les formes filtrantes des microbes (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1929, p. 94 et p. 190).
- Hollander (d') et Rouvroy*. — La démence précoce est-elle d'origine tuberculeuse? Inoculations. Les lésions provoquées (*Annales médico-psychologiques*, novembre 1932).
- Hochstetter*. — Sur la guérison de la méningite tuberculeuse (*Deutsches medizine Woch.*, 1912, p. 554).
- Jacquemard*. — Les méningites aiguës lymphocytaires. Thèse de Paris, 1926.
- Jemma*. — Sur la curabilité de la méningite tuberculeuse (*La Pediatría*, novembre 1907).
- Jousset (A.)*. — L'avenir des tuberculoses méningées (*Soc. méd. des Hôpitaux*, 24 juin 1932).
- Jousset (Mme)*. — Le traitement de la méningite tuberculeuse. Thèse Paris, 1933.
- Jousset et Perrisson*. — Guérison ou rémission exceptionnelle dans 3 cas de méningites tuberculeuses traitées par l'allergine (*Soc. méd. des Hôp.*, 17 mai 1929).

Koch. — De la curabilité de la méningite tuberculeuse (Munch. med. Wochen., 15 mai 1925).

Kramer et Stein. — Tuberculosis meningitis with syphilitic meningitis terminating in recovery (Arch. of Internat. medecine, 1931).

Legendre. — Tuberculose humaine et tuberculose bovine (Presse médicale, 3 septembre 1932).

Lesage. — Méningite tuberculeuse de l'enfant. Masson édit., 1929.

Lesvesque. — Etude clinique de la tuberculose infantile.

Lhôte. — Des rémissions prolongées dans la méningite tuberculeuse. Thèse de Lille, 1904.

Lhermitte. — Etude histologique de la méningo-encéphalite tuberculeuse (Revue de Neurologie, 30 juin 1910).

Loewenstein. — Tuberkulose als Ursache der Erkrankungen des zentralnerven systems (Psych. Neurol. Wochen., n° 32, 1931).

Loygue. — Tuberculose expérimentale du cobaye type Funtès-Valtis, obtenue avec le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint d'une forme particulière de méningo-encéphalite tuberculeuse (Bulletin de la Société de Biologie, 27 avril 1929).

Manfreid et Perrino. — Experimentallen Beitrag zur Keuntrins der Rolles der Lymphdrüsen als Schutzmittel gegen tuberkulose (Centralbl. für Bakter., vol. 32, 1902, p. 295).

Marquezy. — La cuti et l'intra-dermo réaction à la tuberculine chez l'enfant (Journal de Méd. et Chir. pratique, t. C, 10 sept. 1929).

Massary (de) et Lechelle. — Episodes méningés curables au cours de la tuberculose pulmonaire (Soc. Méd. Hôp., 12 mars 1920).

Maggesi. — Clinica medica Italiana, mars 1929.

- Nègre et Valtis.* — Action des extraits acétoniques du bacille de Koch sur les propriétés pathogènes des éléments filtrables du virus tuberculeux (Annales de l'Institut Pasteur, n° 6, juin 1931).
- Nègre, Valtis et Saenz.* — Isolement en culture de bacilles acido-résistants issus de l'ultra-virus.
- Ninini.* — Essais de cultures des éléments filtrables des bacilles para-tuberculeux (Soc. de Biologie, 6 juin 1931).
- Obregia et Constantinescu.* — La méningite tuberculeuse est-elle curable (Spitalul, n° 3, 1924).
- Paisseau, Valtis et Deinse (Van).* — Sur l'allergie comparée à la tuberculine et au filtrat tuberculeux.
- Paisseau, Ducas et Weil (J.).* — Sur la non-tuberculisation du cobaye par l'inoculation de produits humains bacillifères.
- Paisseau et Oumansky.* — La scrofule expérimentale chez le cobaye (Annales de médecine, juillet 1929).
- Parrenin.* — Les méningites aiguës lymphocytaires. Thèse de Bordeaux, 1905.
- Paraf.* — La méningite tuberculeuse de l'adulte (L'Hôpital, juillet 1931).
- Philibert.* — Les pseudo-bacilles acido-résistants. Thèse de Paris, 1908.
- Petrignani.* — Sul terreno al verde di malachite (Bollet. Istit. Sierotherap., fasc. 3, 1928).
- Péhu et Dufourt.* — La tuberculose médicale de l'enfance.
- Pissavy et Terris.* — Méningite tuberculeuse apparemment guérie depuis cinq mois (Soc. méd. Hôp., 23 février 1923).
- Querangel des Essarts.* — La réaction de Vernes à la résorcine dans le liquide céphalo-rachidien des affections méningées (Archives de l'Institut prophylactique, t. III, n° 3).
- Ramond (Louis).* — Pleuro-tuberculose primitive et méningite tuberculeuse. Thèse de Paris, 1907.

- Renaud.* — Contribution à l'étude de la tuberculose du cerveau (Revue de Médecine, 1907).
- Rist et Rolland.* — Méningites bénignes d'allure épidémique (Bull. de la Soc. médicale des Hôpitaux, 21 octobre 1910).
- Rist et Boudet.* — Présence de bacilles acido-résistants dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de symptômes méningitiques (Soc. méd. Hôp., 6 novembre 1908).
- Roch, Martin et Monedjikova (Mlle).* — La méningite aiguë lymphocytaire de nature indéterminée simulant la méningite tuberculeuse (Soc. méd. Hôp., 14 mars 1930).
- Saenz et Costil.* — Etude comparative des divers milieux à l'œuf pour l'isolement des bacilles tuberculeux (Société de Biologie, 1^{er} avril 1933).
- Sanarelli et Alessandri.* — Etude sur l'ultra-virus tuberculeux (Annales de l'Institut Pasteur, n° 2, février 1932).
- Sergent.* — Presse médicale, 20 février 1926.
- Sicard.* — Méningite tuberculeuse expérimentale (Presse médicale, p. 67, 1900).
- Tinel et Gastinel.* — Les états méningés des tuberculeux (Revue de Médecine, avril 1912).
- Toulouse, Valtis, Schiff et Van Denise.* — Virus tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien d'un dément précoce (Société de Biologie, 18 avril 1931).
- Vaquez et Digne.* — Note sur 1 cas de méningite tuberculeuse terminée par la guérison (Soc. méd. des Hôp., 1905).
- Van Deinse.* — Contribution à la mise en évidence rapide de l'ultra-virus tuberculeux (Annales de l'Institut Pasteur, n° 2, août 1932).
- Vaudremer.* — Le développement du bacille tuberculeux (Revue de Médecine, 1926, p. 419).
- Vedel et Giraud.* — Méningite tuberculeuse. Guérison se maintenant 32 mois après (Soc. méd. Hôp., 5 mars 1926).

- Villaret et Tixier.* — Variabilité et dissociations des réactions chimiques, cytologiques, bactériologiques de certaines formes de méningites tuberculeuses (Soc. de Biologie, 16 déc. 1905).
- Vincentelli.* — Les phénomènes méningés aigus et transitoires. Thèse de Paris, 1919.
- Weil (J.).* — Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose. Thèse de Paris, 1931.
- Widal, Sicard et Ravaud.* — Cyto-diagnostic dans la méningite tuberculeuse (Soc. de Biol., 1900).
- Widal.* — Congrès de médecine. Paris, octobre 1910.
- Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg (Léon).* — Epidémie d'états méningés avec liquide clair et amicrobien (Bull. de la Soc. des Hôpitaux, 28 octobre 1910).
- Zahn.* — Les bacilles para-tuberculeux. Thèse Tübingen, 1884.
- Wiets et Watts.* — Three cases of aseptic (lymphocytic) meningitis (Journal of nervous and mental disease, mars 1929, p. 300).
-

